様式２０

先端研究助成基金助成金（最先端・次世代研究開発支援プログラム）
実績報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	がん遺伝子産物RASによる広範な染色体領域にわたる転写抑制機構の解明
研究機関・ 部局・職名	東北大学・大学院医学系研究科・教授
氏名	中山　啓子

1. 研究実施期間　平成２３年２月１０日～平成２６年３月３１日

2. 収支の状況

（単位：円）

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	132,000,000	132,000,000	0	132,000,000	132,000,000	0	0
間接経費	39,600,000	39,600,000	0	39,600,000	39,600,000	0	0
合計	171,600,000	171,600,000	0	171,600,000	171,600,000	0	0

3. 執行額内訳

（単位：円）

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	491,085	18,050,738	28,880,600	26,612,022	74,034,445
旅費	0	788,350	222,500	469,660	1,480,510
謝金・人件費等	0	13,461,929	14,502,058	12,515,513	40,479,500
その他	0	4,320,582	4,772,926	6,912,037	16,005,545
直接経費計	491,085	36,621,599	48,378,084	46,509,232	132,000,000
間接経費計	150,000	12,270,000	14,280,000	12,900,000	39,600,000
合計	641,085	48,891,599	62,658,084	59,409,232	171,600,000

4. 主な購入物品（１品又は１組若しくは１式の価格が５０万円以上のもの）

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 （単位：円）	金額 （単位：円）	納入 年月日	設置研究機関名
イルミナ　TruSeq　SBS　Kit	V3-HS 200cycle	1	865,200	865,200	2012/3/19	東北大学
TruSeq PE Cluster Kit	v2-cBot-GA 1flowcell	1	663,862	663,862	2012/11/20	東北大学
サーマルサイクラー	Veriti　96-well	1	823,200	823,200	2012/12/26	東北大学
倒立型ルーチン顕微鏡	CKX41-31PHP	1	559,151	559,151	2013/1/9	東北大学
クリオスタット	CM1950-OUVV	1	5,523,000	5,523,000	2013/3/7	東北大学
遺伝子導入装置 4D-Nucleofectorｼｽﾃﾑ	ﾛﾝｻﾞ ｺｱﾕﾆｯﾄ AAF-1002B Yﾕﾆｯﾄ AAF-1002Y	1	2,551,500	2,551,500	2014/1/15	東北大学
顕微鏡ﾃﾞｼﾞﾀﾙｶﾒﾗ　ﾃﾞｽｸﾄｯﾌﾟPC組合せ	ｵﾘﾝﾊﾟｽ DP26-A	1	993,825	993,825	2014/1/21	東北大学
ステリサイクルCO2インキュベータ	ｻｰﾓﾌｨｯｼｬｰｻｲｴﾝﾃｨﾌｨｯｸ　370 乾熱滅菌タイプ	2	945,000	1,890,000	2014/1/31	東北大学
4D-Nucleofector Xﾕﾆｯﾄ	ﾛﾝｻﾞ AAF-1002X	1	1,370,250	1,370,250	2014/2/4	東北大学

様式２０

5. 研究成果の概要

本研究課題では、RASの機能解析を中心に行った。RASは発がんに関わるだけでなく、発生・分化に関与している。発生段階では、特定の遺伝子が選択的に転写制御を受けているのか、明確な説明はなされていない。本研究で取得した、詳細な時系列データによって発がん・発生・分化・再生など生命科学の基本原理を構築する新しい概念へと発展すると期待される。
また、RASは膵がんに高頻度に変異があり、RASの異常活性化によるヒストンの修飾と、その転写への影響を詳細に記載した本研究成果は、ヒト発がん機構の理解にも大きく貢献した。

様式21

課題番号	LS009

先端研究助成基金助成金（最先端・次世代研究開発支援プログラム）
研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 （下段英語表記）	がん遺伝子産物RASによる広範な染色体領域にわたる転写抑制機構の解明
	Transcriptional repression across a broad range of chromosome by oncogene, RAS
研究機関・部局・職名 （下段英語表記）	東北大学・大学院医学系研究科・教授
	Tohoku University, Graduate School of Medicine, Professor
氏名 （下段英語表記）	中山　啓子
	Keiko Nakayama

研究成果の概要

（和文）:

本研究課題では、RAS の機能解析を中心に行った。RAS は発がんに関わるだけでなく、発生・分化に関与している。発生段階で、どのように特定の遺伝子が選択的に転写制御を受けているのか、明確な説明はなされていない。本研究で取得した、詳細な時系列データによって発がん・発生・分化・再生など生命科学の基本原理を構築する新しい概念へと発展すると期待される。

また、RAS は膵がんに高頻度に変異があり、RAS の異常活性化によるヒストンの修飾と、その転写への影響を詳細に記載した本研究成果は、ヒト発がん機構の理解にも大きく貢献した。

（英文）:

In this research project, we focused elucidation of function of oncogene RAS. RAS involves in not only oncogenesis, but development and differentiation. The mechanisms how genes related development are specifically selected during developmental stages are still controversial. The extensive time course data which we obtained in this project are expected to contribute to

develop a new basic concept for oncogenesis, development, differentiation, and regeneration.

RAS is reported to be frequently mutated in pancreatic cancers. In this project, we reported effects on histone modification and transcription by abnormal activation of RAS. These new findings progress the understanding of human oncogenesis significantly.

1. 執行金額　　　　171，600，000円

（うち、直接経費　　132，000，000円、 間接経費　　39，600，000円）

2. 研究実施期間　　平成23年2月10日～平成26年3月31日

3. 研究目的

がん遺伝子 *RAS* は、もっとも古くから知られているがん原遺伝子の一つであり、非常な高頻度でヒトがんに活性型変異がみつかることから、抗がん剤の標的分子として注目されている。しかしながら、未だに RAS を直接標的とした抗がん薬の開発には成功しておらず、その原因の一つは、その遺伝子産物 RAS が非常に多様な機能を有するタンパク質であるからと考えられる。そこで、多くの RAS の下流分子の中から発がんに強く寄与する分子を探索することは、抗がん薬開発における標的候補を絞るための有効な取り組みである。私たちは、がん遺伝子産物 RAS の活性化がどのような経緯で発がんを誘導するのかを新しいアプローチによって解析し、RAS による発がん機構に新しい概念を提示することを目的とした。

RAS の異常活性化によって、様々ながん抑制遺伝子の転写が抑制されることが知られている。私たちは、この点に注目し RAS による転写抑制機構の解析を行い、いくつかの遺伝子で、その遺伝子の周辺 100ｋｂ以上の領域にわたって、周囲の遺伝子も含めて RAS によって転写が抑制されていることを発見した（未発表データ）。このことは、RAS が遺伝子固有のプロモーター活性を制御するのではなく、遺伝子領域・染色体領域にわたって広範囲に転写を抑制する機能を持つことを示唆している。

本研究課題では、このような RAS の領域にわたる転写抑制の分子メカニズムを明らかとするために、(1) *Fas* 遺伝子発現を抑制する分子メカニズムの解明、(2) ゲノム全体にわたる解析という二点から、この課題に取り組んだ。特に次世代シークエンサーを駆使することによって、単一の遺伝子の解析を越えて、網羅的な解析を行うことを目指した。

本研究は、臨床医学的には上述したような抗がん薬の標的分子探索へ有用なヒントを与えると考えた。さらに、本研究は RAS を起点としているが、RAS によって得られた結果から、転写制御機構における新しいシステムを発見し、発がん機構の理解に留ま

らず、特に発生・分化・再生など転写が時機特異的にダイナミックに変化する機構の理解へと繋げたいと考えた。

4. 研究計画・方法

(1) *Fas* 遺伝子発現を抑制する分子メカニズムの解明

① エピジェネティックな変化の探索:マウス NIH 3T3 細胞に *RAS* 遺伝子を導入し、*Fas* 遺伝子や周辺遺伝子のプロモーター領域の DNA のメチル化状態を、MeDIP やバイサルファイトシークエンス法を用いて調べる。またヒストンの修飾状態を ChIP-qPCR を用いて調べる。

② *Fas* 遺伝子発現抑制を誘導する遺伝子領域の探索:100kb 程度の *Fas* 遺伝子領域を含む DNA 断片および *Fas* 遺伝子のプロモーター領域などに変異を導入した断片を細胞に導入し、RAS による転写抑制を規定する遺伝子領域を決定する。

③ *Fas* 遺伝子発現抑制を誘導するシグナル伝達経路を決定するために、shRNA ライブラリーを用いることで、網羅的な探索を行い、*Fas* 遺伝子発現抑制に関わる遺伝子群を特定する。

(2) ゲノム全体にわたる解析

① *Fas* 遺伝子周辺は、RAS によって Histone H3K27me3 の修飾が上昇することを見いだしている。そこで、このような変化がゲノム全体でいつどのように生じるのか、ChIP sequence を用いて解析する。

② RAS によって *Fas* 遺伝子の他いくつかの遺伝子の転写が抑制されることは知られているが、全ての遺伝子の発現状態を調べたデータは無い。そこで、網羅的発現データを取得し、Histone H3K27me3 データと比較することで、RAS による転写の変化とエピジェネティック変化の相関性を検討する。

5. 研究成果・波及効果

(1) *Fas* 遺伝子発現を抑制する分子メカニズムの解明

① *Fas* 遺伝子領域の上流及び下流 100kb にわたりエピジェネティックな変化の探索を行った。これまで *Fas* 遺伝子や周辺遺伝子のプロモーター領域は RAS によって DNA のメチル化が亢進し、そのために Fas の転写が抑制されるという報告があった。しかし、状態に変化を認めなかった。一方、転写抑制性の Histone 修飾状態を調べたところ、特異的に Histone H3K27me3 の修飾が上昇していることを見いだした。RAS による *Fas* 遺伝子の転写抑制と Histone H3K27me3 修飾変化に何らかの相関があることが示唆された。

② *Fas* 遺伝子発現抑制を誘導する遺伝子領域の探索するために BAC を用いた遺伝子導入を試みた。*Fas* 遺伝子の周辺 100kb の遺伝子を導入しても、転写抑制は

再現されず、RAS による転写抑制は遺伝子近傍の制御にのみ起因しているのではないことが示唆された。

③ シグナル伝達経路を決定するために shRNA ライブラリーを用いたスクリーニングを行った。Fas は、膜表面抗原であり、生細胞であっても、蛍光色素を標識した抗Fas抗体を用いてFlowcytometer を用いて発現量を定量化することができる。そこで、shRNA ライブラリーを NIH3T3 細胞に発現させ、Fas の発現量の変化をモニタリングし、RAS により Fas のタンパク量が低下するクローンを単離した。これらの細胞群よりゲノム DNA を抽出し、shRNA ライブラリーの Tag 数を次世代シークエンサーを用いてカウントすることによって、Fas のタンパク量が低下する shRNA の判定を行った。その結果、Erk2 の shRNA が特異的に抽出されたことから、このスクリーニングが機能していると判断した。さらにスクリーニングによって上位にランキングされた shRNA を用いて確認作業を行い、いくつかの候補遺伝子の抽出に成功した。

【波及効果】

上述したように RAS は非常に高頻度にがんで変異がみられている。そして創薬の標的として注目されているにも関わらず、RAS を標的とした有効な治療薬の開発には至っていない。今回の研究成果で、例えば *Fas* 遺伝子の発現抑制機構についても、これまでに報告されていた事実とは異なることが見いだされた。実験室の中で、過去の報告との違いを説明することは比較的簡単にできるのかもしれない。しかしながら、過去の報告と今回の報告との違いを単に比較するだけでなく、このような相違が生じるメカニズムを知ることは、患者個別に RAS 変異がひきおこす事象の可能性を調べることに繋がると考えられる。今回の結果からもRASの変異がもたらす様々な細胞生物学的な事象を丁寧に調べ上げ、そのメカニズムから個別のがんで生じている変化を知ることが可能であり、有効な治療法の開発につながると期待される。

(2) ゲノム全体にわたる解析

これまでに *Fas* 遺伝子領域は RAS によって Histone H3K27me3 の修飾が亢進することがわかっている。そこで、これらの変化を網羅的に探索するために、ChIP シークエンスを行った。その結果、RAS 導入によって *Fas* 遺伝子領域のように Histone H3K27me3 の修飾亢進と転写抑制される領域と同時に Histone H3K27me3 の修飾低下し転写が亢進する領域を発見した。また、それらの変化は変異型 RAS や Raf の過剰発現によって転写がまず変化し、ついで Histone H3K27me3 の修飾が変化することを、見いだした。このことは、これまでヒストンの修飾によって転写活性が変化すると考えられてきたが、むしろ転写活性の変化がヒストンの修飾変化をもたらしていることを示唆する。

このことを Genome wide に調べるために、RAS の導入後に時間経過を追って ChIP sequence と RNA sequence を行った。この解析より、100 以上の遺伝子が修飾変化が誘導されること、そしてその変化は転写の変化後に起こることが判明した。このことは、転写抑制性の Histone 修飾と考えられてきた Histone H3K27me3 は、転写抑制の誘導因子ではないことを示している。また、誘導型 RAS を用いて、Histone H3K27me3 の修飾が導入された後に、RAS の活性を抑制したところ Histone H3K27me3 は低下すると同時に転写の回復を認めた。これは Histone H3K27me3 修飾は転写の抑制の維持機構に貢献するという仮説にも反することになり、Histone H3K27me3 修飾の生理的・病理的な意義について今後さらに検討が求められる結果となった。

【波及効果】

Fas 遺伝子領域の研究成果を基盤として、転写の制御と Histone H3K27me3 との関係を調べた。次世代シークエンサーが一般的な研究に活用されたのは、わずか 5 年ほど前であり、その後もめざましい変化を遂げてきた。特に重要なのは、情報量の増加である。本研究課題が開始された直後に得られた結果と、現在では得られる情報量が全く異なる。最終年度に私たちが発表したデータは 3 年前には得ることが困難であった大量の情報を集積し解析したものであり、その結果として、これまでには単なる相関関係として述べられていた転写と Histone H3K27me3 を因果関係として示すことに成功した。

この結果は、がん遺伝子 RAS の機能を考える時に大きなインパクトを与えているが、さらに転写を制御していると考えられているエピゲノム状態について、今回私たちが行った精度での解析によって、これまでは得られなかった知見を得ることができることを示したことは、これから次世代シークエンサーを用いた研究をする上で大きな示唆を与える結果である。実際、わたしたちがデータを発表して一年余りであるが、他の研究者から高い評価を受け、論文にも引用されていることは、この重要性を示すものである。

6. 研究発表等

雑誌論文 計 28 件	（掲載済み－査読有り） 計 27 件 1. Zou P., Y.H., Hosokawa, K., Tai, I., Shinmyozu, K., Tsukahara, F., Maru, Y., Nakayama, K., Nakayama, K.I. & Suda, T. p57(Kip2) and p27(Kip1) cooperate to maintain hematopoietic stem cell quiescence through interactions with Hsc70. Cell stem cell 9, 247-261 (2011). 2. Matsumoto, A., S.E., Onoyama, I., Nakayama, K., Hoshino, M., & Nakayama, K.I. Deregulation of the p57-E2F1-p53 Axis Results in Nonobstructive Hydrocephalus and Cerebellar Malformation in Mice. Molecular Cell Biology 20, 4176-4192 (2011). 3. Matsumoto, A., Tateishi, Y., Onoyama, I., Okita, Y., Nakayama, K. & Nakayama, K.I. Fbxw7beta resides in the endoplasmic reticulum membrane and protects cells from oxidative stress. Cancer science 102, 749-755 (2011). 4. Matsumoto, A., Takeishi, S., Kanie, T., Susaki, E., Onoyama, I., Tateishi, Y., Nakayama K., & Nakayama, K. I. p57 is required for quiescence and maintenance of adult hematopoietic stem cells. Cell stem cell 9, 262-271 (2011). 5. Fuster, J.J., Gonzalez-Navarro, H., Vinue, A., Molina-Sanchez, P., Andres-Manzano, M.J., Nakayama, K.I., Nakayama, K., Diez-Juan, A., Bernad, A., Rodriguez, C., Martinez-Gonzalez, J. & Andres, V. Deficient p27 phosphorylation at serine 10 increases macrophage foam cell formation and aggravates atherosclerosis through a proliferation-independent mechanism. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 31, 2455-2463 (2011). 6. Funaki, T., Kon, S., Ronn, R.E., Henmi, Y., Kobayashi, Y., Watanabe, T., Nakayama, K., Tanabe, K. & Satake, M. Localization of SMAP2 to the TGN and its function in the regulation of TGN protein transport. Cell structure and function 36, 83-95 (2011). 7. Fotovati, A., Abu-Ali, S., Nakayama, K. & Nakayama, K.I. Impaired ovarian development and reduced fertility in female mice deficient in Skp2. Journal of anatomy 218, 668-677 (2011). 8. Okae, H., Hiura, H., Nishida, Y., Funayama, R., Tanaka, S., Chiba, H., Yaegashi, N., Nakayama, K., Sasaki, H. & Arima, T. Re-investigation and RNA sequencing-based identification of genes with placenta-specific imprinted expression. Human molecular genetics 21, 548-558 (2012). 9. Bargagna-Mohan, P., Paranthan, R.R., Hamza, A., Zhan, C.G., Lee, D.M., Kim, K.B., Lau, D.L., Srinivasan, C., Nakayama, K., Nakayama, K.I., Herrmann, H. & Mohan, R. Corneal antifibrotic switch identified in genetic and pharmacological deficiency of vimentin. The Journal of biological chemistry 287, 989-1006 (2012). 10. Tateishi, Y., Matsumoto, A., Kanie, T., Hara, E., Nakayama, K. & Nakayama, K.I. Development of mice without Cip/Kip CDK inhibitors. Biochemical and biophysical research communications 427, 285-292 (2012). 11. Suzuki, S., Fukasawa, H., Misaki, T., Togawa, A., Ohashi, N., Kitagawa, K., Kotake, Y., Liu, N., Niida, H., Nakayama, K., Nakayama, K.I., Yamamoto, T. &

Kitagawa, M. The amelioration of renal damage in Skp2-deficient mice canceled by p27 Kip1 deficiency in Skp2-/- p27-/- mice. PloS one 7, e36249 (2012).

12. Ninomiya, M., Ueno, Y., Funayama, R., Nagashima, T., Nishida, Y., Kondo, Y., Inoue, J., Kakazu, E., Kimura, O., Nakayama, K. & Shimosegawa, T. Use of illumina deep sequencing technology to differentiate hepatitis C virus variants. Journal of clinical microbiology 50, 857-866 (2012).

13. Inuzuka, H., Gao, D., Finley, L.W., Yang, W., Wan, L., Fukushima, H., Chin, Y.R., Zhai, B., Shaik, S., Lau, A.W., Wang, Z., Gygi, S.P., Nakayama, K., Teruya-Feldstein, J., Toker, A., Haigis, M.C., Pandolfi, P.P. & Wei, W. Acetylation-dependent regulation of Skp2 function. Cell 150, 179-193 (2012).

14. Hirotsu, Y., Katsuoka, F., Funayama, R., Nagashima, T., Nishida, Y., Nakayama, K., Douglas Engel, J. & Yamamoto, M. Nrf2-MafG heterodimers contribute globally to antioxidant and metabolic networks. Nucleic acids research 40, 10228-10239 (2012).

15. Fukushima, H., Matsumoto, A., Inuzuka, H., Zhai, B., Lau, A.W., Wan, L., Gao, D., Shaik, S., Yuan, M., Gygi, S.P., Jimi, E., Asara, J.M., Nakayama, K., Nakayama, K.I. & Wei, W.SCF(Fbw7) modulates the NFkB signaling pathway by targeting NFkB2 for ubiquitination and destruction. Cell reports 1, 434-443 (2012).

16. Cremasco, V., Decker, C.E., Stumpo, D., Blackshear, P.J., Nakayama, K.I., Nakayama, K., Lupu, T.S., Graham, D.B., Novack, D.V. & Faccio, R. Protein kinase C-delta deficiency perturbs bone homeostasis by selective uncoupling of cathepsin K secretion and ruffled border formation in osteoclastsJournal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 27, 2452-2463 (2012).

17. Zhao, H., Bauzon, F., Fu, H., Lu, Z., Cui, J., Nakayama, K., Nakayama, K.I., Locker, J. & Zhu, L. Skp2 deletion unmasks a p27 safeguard that blocks tumorigenesis in the absence of pRb and p53 tumor suppressors. Cancer cell 24, 645-659 (2013).

18. Sun, S.L., Horino, S., Itoh-Nakadai, A., Kawabe, T., Asao, A., Takahashi, T., So, T., Funayama, R., Kondo, M., Saitsu, H., Matsumoto, N., Nakayama, K. & Ishii, N. Y chromosome-linked B and NK cell deficiency in mice. Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950) 190, 6209-6220 (2013).

19. Ninomiya, M., Kondo, Y., Funayama, R., Nagashima, T., Kogure, T., Kakazu, E., Kimura, O., Ueno, Y., Nakayama, K. & Shimosegawa, T. Distinct microRNAs expression profile in primary biliary cirrhosis and evaluation of miR 505-3p and miR197-3p as novel biomarkers. PloS one 8, e66086 (2013).

20. Khor, E.C., Abel, T., Tickner, J., Chim, S.M., Wang, C., Cheng, T., Ng, B., Ng, P.Y., Teguh, D.A., Kenny, J., Yang, X., Chen, H., Nakayama, K.I., Nakayama, K., Pavlos, N., Zheng, M.H. & Xu, J. Loss of protein kinase C-delta protects against LPS-induced osteolysis owing to an intrinsic defect in osteoclastic bone resorption. PloS one 8, e70815 (2013).

21. Izumi, R., Niihori, T., Aoki, Y., Suzuki, N., Kato, M., Warita, H., Takahashi, T.,

	Tateyama, M., Nagashima, T., Funayama, R., Abe, K., Nakayama, K., Aoki, M. & Matsubara, Y. Exome sequencing identifies a novel TTN mutation in a family with hereditary myopathy with early respiratory failure. Journal of human genetics 58, 259-266 (2013). 22. Ishikawa, Y., Hosogane, M., Okuyama, R., Aoyama, S., Onoyama, I., Nakayama, K.I. & Nakayama, K. Opposing functions of Fbxw7 in keratinocyte growth, differentiation and skin tumorigenesis mediated through negative regulation of c-Myc and Notch. Oncogene 32, 1921-1932 (2013). 23. Hosogane, M., Funayama, R., Nishida, Y., Nagashima, T. & Nakayama, K. Ras-induced changes in H3K27me3 occur after those in transcriptional activity. PLoS genetics 9, e1003698 (2013). 24. Aoki, Y., Niihori, T., Banjo, T., Okamoto, N., Mizuno, S., Kurosawa, K., Ogata, T., Takada, F., Yano, M., Ando, T., Hoshika, T., Barnett, C., Ohashi, H., Kawame, H., Hasegawa, T., Okutani, T., Nagashima, T., Hasegawa, S., Funayama, R., Nagashima, T., Nakayama, K., Inoue, S., Watanabe, Y., Ogura, T. & Matsubara, Y. Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. American journal of human genetics 93, 173-180 (2013). 25. Okae, H., Matoba, S., Nagashima, T., Mizutani, E., Inoue, K., Ogonuki, N., Chiba, H., Funayama, R., Tanaka, S., Yaegashi, N., Nakayama, K., Sasaki, H., Ogura, A. & Arima, T. RNA sequencing-based identification of aberrant imprinting in cloned mice. Human molecular genetics 23, 992-1001 (2014). 26. Ogata, T., Niihori, T., Tanaka, N., Kawai, M., Nagashima, T., Funayama, R., Nakayama, K., Nakashima, S., Kato, F., Fukami, M., Aoki, Y. & Matsubara, Y. TBX1 mutation identified by exome sequencing in a Japanese family with 22q11.2 deletion syndrome-like craniofacial features and hypocalcemia. PloS one 9, e91598 (2014). 27. Kotoshiba, S., Gopinathan, L., Pfeiffenberger, E., Rahim, A., Vardy, L.A., Nakayama, K., Nakayama, K.I. & Kaldis, P. p27 is regulated independently of Skp2 in the absence of Cdk2. Biochimica et biophysica acta 1843, 436-445 (2014). （掲載済み－査読無し） 計 0 件 （未掲載） 計 1 件 28. Fujiwara, T., Fukuhara, N., Funayama, T., Takahashi M., Kojima, K., Kamata, M., Nagashima, T., Nariai, N., Onishi U., Sasahara , Y., Ishizawa, K., Yamashita, R., Kinoshita, K., Nagasaki, N., Nakayama, K. & Harigae, H. Identification of acquired mutations by whole-genome sequencing in a patient with germline GATA-2 mutation evolving into myelodysplasia and acute leukaemia. Annals of Hematology (in press, 2014).
会議発表 計 39 件	専門家向け 計 36 件 1. 中山啓子 & 石田典子. Ku80のユビキチン化を介したDNA二重鎖切断修復制御. 第17回国際癌治療増感研究会 (仙台, 2011.6.24-25). 2. 石田典子, 家村俊一郎, 安井明, 夏目徹 & 中山啓子. Ku80のユビキチン化を介したＤＮＡ二重鎖切断修復制御. 第34回日本分子生物学会

	年会 (横浜, 2011.12.13-12.16). 3. 松本光代, ブリドン アンドレイ, 中目亜矢子, 舟山亮, 西田有一郎, 中山啓子, 八重樫伸生 & 五十嵐和彦. Bach1の転写制御標的遺伝子の同定. 第34回日本分子生物学会年会 (横浜, 2011.12.13-16). 4. Nakayama, K., Onoyama, I., Matsumoto, A., Ishikawa, Y., Aoyama, S., Nakayama, K. Tissue-specific function of Fbxw7 revealed by conditional gene targeting in multiple mouse organs. Cold Spring Harbor Laboratory 2011 Meeting & Courses "The Ubiquitin Family" (NY, USA, 2011.5.17-21) 5. Hosogane, M., Funayama, R., Nishida, Y., Nagashima, T., Nakayama, K. Change of trimethylation of H3K27 occurs after Ras-mediated transcriptional regulation.The 34th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan (横浜, 2011.12.13-16). 6. Hosogane, M., Funayama, R., Nishida, Y., Nagashima, T. & Nakayama, K. Changes of trimethylation of H3K27 occurs after Ras-mediated transcriptional regulation. The 5th International Workshop on Cell Regulations in Division and Arrest (沖縄, 2011.10.23-27). 7. Hosogane, M. & Nakayama, K. H3K27 is tri-methylated after Ras-mediated regional silencing. 70th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (名古屋, 2011.10.3-5). 8. Nakayama, K. Cdt1 inhibitor, Geminin negatively regulates thrombopoiesis. The 5th International Workshop on Cell Regulations in Division and Arrest (沖縄, 2011.10.23-27). 9. Funayama, R., Nagashima, T., Nakayama, K. Exome sequencing of patients with autophagic vacuolar myopathies. Winter Camp of GCOE 2012 ～Challenge to Advanced Research through Interdisciplinary Exchange ～ Tohoku University Global COE for Conquest of Signal Transduction Diseases with "Network Medicine" (仙台, 2012.2.4-5). 10. Hosogane, M., Funayama, R., Nishida, Y., Nagashima, T., Nakayama, K. Change of trimethylation of H3K27 occurs after Ras-mediated transcriptional regulation. in Winter Camp of GCOE 2012 ～Challenge to Advanced Research through Interdisciplinary Exchange ～ Tohoku University Global COE for Conquest of Signal Transduction Diseases with "Network Medicine" (仙台, 2012.2.4-5). 11. Nakano, S., Sasaki, Y., Motohashi, H., Nakayama, K. Geminin deletion in hematopoietic stem cells promotes differentiation of megakaryocytes and platelets in Winter Camp of GCOE 2012 ～Challenge to Advanced Research through Interdisciplinary Exchange ～ Tohoku University Global COE for Conquest of Signal Transduction Diseases with "Network Medicine" (仙台, 2012.2.4-5). 12. Mochizuki, K., Hosogane, M., Nakayama, K., Matsui, Y. Selective epigenetic gene regulation in primordial germ cells. Winter Camp of GCOE 2012 ～Challenge to Advanced Research through Interdisciplinary Exchange ～ Tohoku University Global COE for Conquest of Signal Transduction Diseases with "Network Medicine" (仙台, 2012.2.4-5). 13. Matsushima, W., Funayama, R., Nagashima, T., Nakayama, K. . Comprehensive analysis of altemative splicing by next-generation sequencer. Winter Camp of GCOE 2012 ～Challenge to Advanced Research through Interdisciplinary

		Exchange ～ Tohoku University Global COE for Conquest of Signal Transduction Diseases with "Network Medicine" (仙台, 2012.2.4-5).
	14.	Kundu, L.R. & Nakayama, K. Analysis of Geminin-deficient mES cells. 2012 Cold Spring Harbor Laboratory on the Cell Cycle (NY, 2012.5.15-19).
	15.	Nakayama, K. Change of Trimethylation of H3K27 Occurs after Ras-mediated Transcriptional Regulation. CSI-GCOE Joint Workshop on Genome Science, Singapore (Singapore, 2012.8-21-22).
	16.	Matsumoto, M., Shiraki, T., Burydun, A., Funayama, R., Nishida, Y., Nakayama, K., Yaegashi, N. & Igarashi, K. Bach1-mediated Repression of Pparγ Suppresses Adipocyte Differentiation of Fibroblasts in vitro. The 35th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan (福岡, 2012.12.11-14).
	17	Matsushima, W., Funayama, R., Nagashima, T. & Nakayama, K. Comprehensive Analysis of RAS-mediated Alternative Splicing. The 35th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan (福岡, 2012.12.11-14).
	18.	Hirotsu, Y., Katsuoka, F., Funayama, R., Nagashima, T., Nishida, Y., Nakayama, K., Engel, J. & Yamamoto, M. Genome-wide Analysis of Nrf2-small Maf Heterodimer Reveals Gene Regulatory System. in The 35th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan (福岡, 2012.12.11-14).
	19.	Isoshita, R., Onoyama, I., Suzuki, A., Matsumono, A., Tomita, K., Katagiri, H., Oike, Y., Nakayama, K. & Nakayama, K. Fbxw7 Regulates Lipid Metabolism and Cell Fate Decisions in the Mouse Liver. The 35th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan (福岡, 2012.12.11-14).
	20.	Funayama, R., Hosogane, M., Nagashima, T. & Nakayama, K. Screening of shRNA Library for Identification of Genes Required for Fas Gene Silencing. The 35th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan (福岡, 2012.12.11-14).
	21.	Kundu, L.R. & Nakayama, K. Regulation of Cell Cycle and Cell Fate Determination by Geminin in mES Cells. The 35th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan (福岡, 2012.12.11-14).
	22.	Ishida, N., Iemura, S., Yasui, A., Natsume, T. & Nakayama, K. Regulation of NHEJ Repair by Ubiquitylation of Ku80. The 35th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan (福岡, 2012.12.11-14).
	23.	Hosogane, M., Funayama, R., Nishida, Y., Nagashima, T. & Nakayama, K. Change of Tri-methylation of H3K27 Occurs after Ras-mediated Transcriptional Regulation. The 35th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan (福岡, 2012.12.11-14).
	24.	中山啓子. 転写活性変化後に H3K27 修飾変化は起こる. グローバル COE シンポジウム - Network Medicine による医学・生命科学の新たな潮流 (仙台, 2013.2.1).
	25.	Matsushima, W., Funayama, R., Nagashima, T. & Nakayama, K. Comprehensive Analysis of RAS-mediated Alternative Splicing. 2013 AAAS Annual Meeting, Student Poster Competition (Boston, 2013.2.14-18).
	26.	中野星児, 遠藤尚博 & 中山啓子. E3 ユビキチンリガーゼβ-TrCP1 およびβ-TrCP2 はマウス精子形成に必須である. 第 36 回日本分子生物学会年会 (神戸, 2013.12.3-6).
	27.	中川直, 荒木孝明 & 中山啓子. p19Arf の分解を介したユビキチンリガーゼβ-TrCP2 による細胞増殖制御. 第 36 回日本分子生物学会年会

	(神戸, 2013.12.3-6). 28. 中山啓子. 転写制御とヒストン修飾. 順天堂大学　最先端・次世代シンポジウム (東京, 2013.11.30） 29. 諸星茜, 中川直 & 中山啓子. ユビキチン化による FACT 複合体機能の制御. 第 36 回日本分子生物学会年会 (神戸, 2013.12.3-6). 30. 舟山亮, 細金正樹, 長嶋剛史 & 中山啓子. Ras-MAPK シグナルを介した Fas 遺伝子の転写抑制機構の解析. 第 36 回日本分子生物学会年会 (神戸, 2013.12.3-6). 31. 細金正樹, 舟山亮, 西田有一郎, 長嶋剛史 & 中山啓子. がん遺伝子 Ras による転写変化後の H3K27me3 修飾変化 ～2 細胞間のヒストン修飾の比較について～. 基礎生物学研究所共同利用研究研究会 生命情報科学若手の会 第 4 回研究会 (岡崎, 2013.3.1-3). 32. 細金正樹, 舟山亮, 西田有一郎, 長嶋剛史 & 中山啓子. がん遺伝子 Ras による転写変化後の H3K27me3 修飾変化. 第 36 回日本分子生物学会年会 (神戸, 2013.12.3-6). 33. Nakayama, K. Functional Analysis of F-box protein in vivo. in The 35th Naito Conference Program（第 35 回内藤コンファレンス） (札幌, 2013.7.9-12) 34. Nakayama, K., Hosogane, M., Funayama, R., Nagashima, T. Change of Trimethylation of H3K27 Occurs after Ras-mediated Transcriptional Regulation. in NIH-Tohoku University-JSPS Symposium (仙台, 2013.5.9-10). 35. Matsushima, W., Funayama, R., Nagashima, T., Nakayama, K. Comprehensive Analysis of Ras-Mediated Alternative Splicing in NIH-Tohoku University-JSPS Symposium (仙台, 2013.5.9-10). 36. Kundu, L.R. & 中山啓子. mES 細胞の細胞周期-細胞分化調節における Geminin の役割. in 第 36 回日本分子生物学会年会 (神戸, 2013.12.3-6). 一般向け 計 3 件 37. 中山啓子:「次世代シークエンサーを用いた変異解析」東北大学イノベーションフェア２０１２（東京, 2012.3.5) 38. 中山啓子:「ゲノム科学から新しい医療へ向けて」日本学術会議第二部及び東北大学主催　市民公開講演会「東北地方の復興・新生に向けて：アカデミアの果たす役割」（仙台, 2012.8.3） 39. 中山啓子, 細金正樹, 舟山亮, 西田有一郎, 長嶋剛史: 「がん遺伝子Rasは、転写変化後にH3K27me3修飾を変化させる. FIRSTシンポジウム「『科学技術が拓く2030年』へのシナリオ」内NEXTライフ・イノベーション・ポスターセッション (東京, 2014.2.28-3.1).
図 書 計 0 件	

産業財産権出願・取得状況 計0件	（取得済み）計0件 （出願中） 計0件
Webページ（URL）	東北大学大学院医学系研究科　附属創生応用医学研究センターがん医学コアセンター　細胞増殖制御分野 http://www.devgen.med.tohoku.ac.jp/ 東北大学大学院医学系研究科　附属創生応用医学研究センター http://www.art.med.tohoku.ac.jp/
国民との科学・技術対話の実施状況	Facebook により、研究成果の発表を行っている。 ・東北大学イノベーションフェアで研究成果をポスター発表した。 （「次世代シークエンサーを用いた変異解析」・東京フォーラム・企業,一般市民対象・591 人 2012/3/15） ・日本学術会議第二部及び東北大学主催　市民公開講演会において、ゲノムと疾患の関連について講演を行い、ゲノム研究の重要性について述べた。（「ゲノム科学から新しい医療へ向けて」・東北大学片平さくらホール・一般市民対象・80 人・2012/8/3）
新聞・一般雑誌等掲載 計0件	
その他	

7.　その他特記事項

該当なし